

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ela Radovanović**

**Policistična bolest jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ela Radovanović**

# **Policistična bolest jetre**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc.dr.sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA:**

PBJ – policistična bolest jetre

ADPB – autosomno dominantna policistična bolest bubrega

ADPBJ – autosomno dominantna policistična bolest jetre

PC-1 – policistin 1

PC-2 – policistin 2

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

mTOR – ciljna molekula rapamicina kod sisavaca (eng. mammalian target of rapamycin)

ERK – kinaza regulirana izvanstaničnim signalima (eng. extracellular-signal-regulated kinase )

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (eng. vascular endothelial growth factor)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. computed tomography)

MR – magnetska rezonancija (eng. magnetic resonance)

htTLV - ukupan volumen jetre prilagođen na visinu pacijenta (eng. height-adjusted total liver volume)

FDG-PET – fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija

UZV – ultrazvuk

ALP – alkalna fosfataza

GGT - gama-glutamiltransferaza

AST - aspartat-aminotransferaza

CA 19-9 - karbohidratni antigen 19-9

TAE – transkateterska arterijska embolizacija

V2R – vazopresinski V2-receptor

# SADRŽAJ

1	UVOD .....	1
2	EPIDEMIOLOGIJA .....	1
2.1	AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA (ADPB) .....	2
2.2	AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST JETRE (ADPBJ) .....	2
3	PATOFIZIOLOGIJA .....	3
3.1	DUKTALNE MALFORMACIJE .....	4
3.2	ABNORMALNE BILIJARNE CILIJE .....	4
3.3	RAST JETRENIH CISTA .....	4
3.4	PROMIJENJENI UNUTARSTANIČNI SIGNALNI PUTEVI .....	5
4	KLINIČKA SLIKA .....	6
4.1	KLASIFIKACIJA BOLESTI .....	7
4.1.1	BLAGA BOLEST .....	8
4.1.2	UMJERENA BOLEST .....	8
4.1.3	TEŠKA BOLEST .....	8
4.2	KOMPLIKACIJE BOLESTI .....	9
4.2.1	INTRACISTIČNE KOMPLIKACIJE .....	9
4.2.2	KOMPLIKACIJE POVEZANE S JETRENIM VOLUMENOM .....	10
5	DIJAGNOZA .....	11
6	TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI .....	12
6.1	NEFARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE .....	13
6.1.1	ASPIRACIJA CISTE I SKLEROTERAPIJA .....	13
6.1.2	FENESTRACIJA .....	13
6.1.3	TRANSKATETERSKA ARTERIJSKA EMBOLIZACIJA .....	13
6.1.4	RESEKCIJA JETRE .....	14
6.1.5	TRANSPLANTACIJA JETRE .....	14
6.2	FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE .....	14
6.2.1	ANALOZI SOMATOSTATINA .....	14
6.2.2	mTOR INHIBITORI .....	15
6.2.3	URSODEOKSIKOLIČNA KISELINA .....	15
6.2.4	ANTAGONISTI VAZOPRESINSKIH V2-RECEPTORA .....	16
7	ZAKLJUČAK .....	16
8	ZAHVALE .....	17

9	LITERATURA.....	18
10	ŽIVOTOPIS.....	27

## SAŽETAK

### Policistična bolest jetre

Ela Radovanović

Policističnu bolest jetre obilježava prisutnost brojnih cista podrijetlom kolangiocita koje postupno zamjenjuju jetreni parenhim. Bolest se klasificira kao nasljedna ciliopatija i kolangiopatija s obzirom da su promijenjene primarne cilije kolangiocita. Dva su najčešća tipa bolesti: izolirana autosomno dominantna policistična bolest jetre te policistična bolest jetre u sklopu autosomno dominantne policistične bolesti bubrega. U uznapređenoj fazi bolesti pacijenti imaju znatno uvećanu jetru koja uzrokuje niz simptoma i komplikacija. Najčešći simptomi su abdominalna distenzija i bol te simptomi kompresije na okolne organe. Jetrena je funkcija kod većine pacijenata dugo očuvana. Osnova dijagnoze je ultrazvučni prikaz cista u jetri i/ili bubrezima, uz autosomno dominantan obrazac nasljeđivanja bolesti u obitelji. Klinička se dijagnoza potvrđuje dokazom mutacije gena PRKCSH i Sec63 u slučaju izolirane bolesti, ili mutacije gena PC-1 i PC-1 za bolest u sklopu policistične bolesti bubrega. Terapija ovisi o jetrenom fenotipu, ozbiljnosti kliničke slike i kvaliteti života. Tradicionalno je ograničena na simptomatsko liječenje i kirurške intervencije. Ni jedna terapija nije u potpunosti uspješna i ne mijenja prirodni tok bolesti. Štoviše, visok je postotak recidiva bolesti. Jedini za sada poznati lijekovi koji usporavaju progresiju bolesti i dovode do poboljšanja kvalitete života pacijenata su analozi somatostatina. Ovaj pregledni rad nudi sažet prikaz etiopatogeneze, dijagnostike i liječenja policistične bolesti jetre.

**KLJUČNE RIJEČI:** policistična bolest jetre, ciliopatija, kolangiopatija, analozi somatostatina

## SUMMARY

### Polycystic liver disease

Ela Radovanović

Polycystic liver disease is characterized by the presence of numerous cholangiocyte-derived hepatic cysts that progressively replace the liver tissue. The disease is classified as an inherited ciliopathy and cholangiopathy as pathology exists at the level of the primary cilia of cholangiocytes. There are two main types of disease: isolated polycystic liver disease and polycystic liver disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. In advanced stages patients have considerably enlarged livers which cause a spectrum of clinical features and complications. The most common symptoms are abdominal distension, abdominal pain and symptoms that are result of compression of adjacent tissue. Liver function remains long preserved in the majority of patients. Ultrasonographic imaging of the cysts in the liver and/or kidneys is the basis of diagnosis and secondly a positive family history compatible with an autosomal dominant inheritance pattern. Clinical diagnosis is confirmed by screening mutations of the PRKCSH and Sec63 genes for isolated disease, or mutations of the PKD-1 and PKD-2 genes for disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. Management is based on the liver phenotype, severity of clinical features and quality of life. It is traditionally limited to symptomatic management and surgical interventions. There is still no intervention that is completely effective or alters the natural history of the disease. Moreover, the recurrence rate is high. The only available drug treatments that halt disease progression and improve quality of life are somatostatin analogues. This review paper provides concise representation of the etiopathogenesis, the diagnosis and the treatment of polycystic liver disease.

**KEY WORDS:** polycystic liver disease, ciliopathy, cholangiopathy, somatostatin analogues



## 1 UVOD

Policistična bolest jetre (PBJ) je nasljedna ciliopatija/kolangiopatija obilježena brojnim cistama koje zauzimaju barem polovicu volumena parenhima jetre.(1) PBJ se može javiti kao ekstrarenalna manifestacija autosomno dominantne policistične bolesti bubrega (ADPB) ili rjeđe kao izolirana autosomno dominantna policistična bolest jetre (ADPBJ). Za vrijeme embriološkog razvoja, pogreške u genetičkim mehanizmima i signalnim putevima uzrokuju prekid u žučnom stablu što dovodi do oblikovanja cističnih struktura. Proces oblikovanja cista je u obje bolesti složen te uključuje defekte u cilijama koje oblažu žučni epitel i defekte ključnih proteina za funkciju cilija.(2) Kod ADPB defektni proteini se nalaze u cilijama, što tu bolest klasificira kao ciliopatiju.(3) Naprotiv, ciste su kod ADPBJ obložene defektnim kolangiocitima pa se ta bolest klasificira kao kolangiopatija.(4) Suprotno uvriježenom mišljenju kako oblikovanje cista ovisi o pretjeranoj proliferaciji žučnih puteva, animalne studije pokazuju da je njihovo oblikovanje povezano s povećanom i ubrzanom diferencijacijom hepatoblasta u prekursore kolangiocita.(5) Navedene su promjene tipično prisutne od ranih faza razvoja bolesti, ali ostaju asimptomatske do odrasle dobi kada počinje rast cista.(6) Kliničke manifestacije PBJ ovise o broju, veličini, lokaciji i distribuciji cista.(7) Klinička slika rijetko napreduje do zatajenja jetre ili komplikacija nalik portalnoj hipertenziji međutim kvaliteta života nekih pacijenata može biti znatno umanjena.(8)

## 2 EPIDEMIOLOGIJA

Policistična jetra je primarna manifestacija ADPJB, a policistični bubrezi su odsutni. S druge strane, u sklopu ADPB jetrene se ciste razvijaju uz ciste u bubrezima. Obje bolesti prate autosomno dominantan obrazac nasljeđivanja.(9)(10)

## 2.1 AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST BUBREGA (ADPB)

Epidemiologija ADPB i s njom povezane PJB je dobro proučena. Incidencija se jetrenih cista u sklopu ADPB povećava s godinama, od otprilike 10% u osoba mlađih od 30 godina do više od 50% u starijih od 60 godina.(11) ADPB je značajan uzrok kronične bubrežne bolesti i predstavlja uzrok terminalne bubrežne bolesti kod 7-10% pacijenata. Također je i najčešća monogenska bubrežna bolest, s prevalencijom od 1:400 do 1:1000.(12)

Bolest nastaje kao posljedica defekta u kromosomu 16, što je slučaj kod 85% pacijenata, ili u kromosomu 4, kod 15% pacijenata. Navedeni defekti dovode do mutacije jednog od transmembranskih proteina: policistina-1 (PC-1) ili policistina-2 (PC-2).(13) Policistin-1 sudjeluje u međudjelovanju stanica-stanica i/ili stanica-izvanstanični matriks. S druge strane, policistin-2 djeluje kao ionski kalcijski kanal u stanici. Oba proteina čine policistinski kompleks koji se nalazi u cilijama, a djeluje kao senzor protoka u tubulu nefrona. Poremećaji u navedenom kompleksu dovode do smanjene citoplazmatske koncentracije kalcija što posljedično dovodi do poremećene diobe stanica i oblikovanja cista.(14) Pacijenti s mutacijom gena za policistin-1 imaju težu kliničku sliku i ranije razvijaju zatajenje bubrega od pacijenata s mutacijom gena za policistin-2.(15)

## 2.2 AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEST JETRE (ADPBJ)

S druge strane, prevalencija ADPBJ je vrlo vjerojatno podcijenjena s obzirom da je većina pacijenata bez ikakvih simptoma te sukladno tome rijetko dijagnosticirana. U otprilike 80% pacijenata nije identificirana specifična genetska mutacija. U manjine pacijenata pronađena je mutacija na kratkom kraku 19.kromosoma, točnije gena PRKCSH koji kodira za hepatocistin, ili mutacija na kratkome kraku 6. kromosoma koja zahvaća gen Sec63.(16)(17) Navedeni su proteini dio molekularnog mehanizma koji sudjeluje u translokaciji, sklapanju i kontroli kvalitete novosintetiziranih glikoproteina u endoplazmatskog retikulumu.(18)

**Tablica 1.** Usporedba karakteristika autosomno dominantne policistične bolesti bubrega povezane s policističnom bolesti jetre i izolirane policistične bolesti jetre, modificirano prema Wong MY i sur., Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017.

	ADPB	ADPBJ
Prevalencija	0.20%	<0.01%
Tip nasljeđivanja	autosomno dominantno	autosomno dominantno
Mutirani gen	PKD1; PKD2	PRKCSH; SEC63
Kodirani protein	policistin-1; policistin-2	hepatocistin; Sec63 protein
Kromosomski lokus	21p13.3; 4q21	19p13.2; 6q21
Zahvaćanje bubrega	da	ne

### 3 PATOFIZIOLOGIJA

Klinički tijek PJB je izrazito heterogen, što se dijelom može objasniti Knudsonovom hipotezom dvostrukog udara. Po toj teoriji, nositelji mutacije (prvi udarac) su podložni razvoju bolesti. Potreban je drugi somatski događaj, gubitak funkcije, kako bi se razvile ciste. Navedena dva događaja dovode do gubitka funkcije genskog kompleksa PC-1 i PC-2, što rezultira modifikacijom sekretornog odgovora i započinje fokalnu proliferaciju i oblikovanje cista od zahvaćenih epitelnih stanica.(2) Somatski događaj može varirati od „missense“ mutacije do gubitka heterozigotnosti.(19) Iz navedenoga proizlazi da, unatoč činjenici da se ADPB nasljeđuje autosomno dominantno, na staničnoj razini prati recesivni obrazac nasljeđivanja.(20)

Procesi uključeni u rast cista započinju malformacijom duktalne ploče i abnormalnim bilijarnim cilijama, a uključuju hiperproliferaciju kolangiocita, sekreciju tekućine i ekspanziju cista. Osim navedenoga, ključnu ulogu imaju i promijenjeni unutarstanični signalni putevi: kalcijski, ciklički adenzin monofosfatni (cAMP) i signalni put ciljne molekule rapamicina kod sisavaca (mTOR).(21)(22)

### 3.1 DUKTALNE MALFORMACIJE

Žučno stablo se razvija iz endodermalnog jetrenog divertikula.(23) Njegov razvoj počinje u osmom tjednu gestacije oblikovanjem strukture koja se sastoji od jednog sloja hepatoblasta i nalazi se oko portalne veze, takozvane duktalne ploče.(24) Razvoj jetrenih cista započinje u embriološkoj fazi, s obzirom da je pravilno oblikovanje duktalne ploče potrebno za razvoj zdravih žučnih vodova. Nepotpuna pregradnja duktalne ploče, kao što je slučaj s PBJ, dovodi do održanja embrioloških struktura žučnih vodova koje ne komuniciraju s normalnim vodovima. Navedeni kompleks nepovezanih i proširenih žučnih vodova ne podliježe apoptozi već se progresivno širi i postupno dovodi do oblikovanja brojnih cista.(25)(26)(27)

### 3.2 ABNORMALNE BILIJARNE CILIJE

Primarne cilije su mehanoreceptorske organele koje kontroliraju unutarstanične razine kalcija i cAMP-a podražene tokom žuči. To su pojedinačni, nepokretni organeli koji se razlikuju od normalnih cilija na epitelnim stanicama. Iako su nepokretne, registriraju fluktuacije u osmolalnosti i sastavu žuči.(28)(29)(30) PC-1 i PC-2 se nalaze u primarnim cilijama. Ukoliko dođe do mutacije gena, odsutnost njihovih proteinskih produkata dovodi do defekta u strukturi cilija, kao i do poremećaja njihove senzorne funkcije. Sukladno tome, dolazi do pada koncentracije kalcija i porasta cAMP-a u stanici što rezultira hiperproliferacijom, nepravilnim interakcijama stanice i međustaničnog matriksa, neravnotežom sekrecije tekućine i apsorpcije. Sve navedeno rezultira oblikovanjem cista.(31)

### 3.3 RAST JETRENIH CISTA

U rast jetrenih cista uključena su dva glavna signalna puta: cAMP-om posredovana aktivacija ERK signalnog puta(32) i mTOR-om posredovana signalna kaskada(33).

Kolangiociti, koji su normalno mirni, počinju proliferirati otpuštajući citokine, faktore rasta, neuropeptide te hormone kojima reguliraju interakcije s okolišom i održavaju bilijarnu homeostazu. Cistogeneza kod PBJ uključuje pretjeranu ekspresiju receptora za čimbenike rasta i gubitak adhezije.(34) Estrogeni imaju važnu ulogu u indukciji staničnog rasta i diferencijacije. Kolangiociti eksprimiraju estrogenski receptor (ER)  $\alpha$  i  $\beta$  podtipa, dok hepatociti eksprimiraju samo ER  $\alpha$  podtipa. Smatra se da estrogeni djeluju i posredno tako što potenciraju učinak hormona rasta.(35)

Sekretin potiče lučenje tekućine u jetrenim cistama i sudjeluje u održavanju homeostaze. On kao glavni agonist cAMP-a u kolangiocitima stimulira umetanje brojnih prijenosnika i kanala u njihovu apikalnu membranu. Žučni epitel zadržava o cAMP-u ovisnu sekreciju kloridnih i hidrogenkarbonatnih iona koja olakšava lučenje tekućine u ciste.(36) Somatostatin svojom antisekretornom aktivnošću smanjuje volumen ciste.(37)(38)

Metaloproteinaze remodeliraju ekstracelularni matriks oko cista, a njihova je koncentracija jako povećana u epitelu koji ih oblaže.(39) Osim toga, za proširenje cista potrebna je i odgovarajuća krvna opskrba koju potiču brojni citokini (IL-6, IL-8) i faktori rasta (VEGF).(34) VEGF luče kolangiociti i ciste obložene žučnim epitelom, a iste stanice sadrže i receptore za VEGF što rezultira autokrinom regulacijom opisanog mehanizma.(40)

### 3.4 PROMIJENJENI UNUTARSTANIČNI SIGNALNI PUTEVI

Kao što je već navedeno, proliferacija kolangiocita je proces ovisan o kalciju. Defekt u funkciji primarnih cilija dovodi do smanjene citoplazmatske koncentracije kalcija što uzrokuje porast cAMP-a u stanici.(31) Nadalje, visoke koncentracije cAMP-a posredno uzrokuju hipersenzitivnost („up-regulaciju“) ERK signalnog puta, što se onda očituje proliferacijom kolangiocita i lučenjem tekućine.(32)

Slijedeći signalni put koji ima bitnu ulogu u patofiziologiji PBJ je mTOR koji ima raznovrsne uloge u translaciji proteina, rastu stanice i staničnoj proliferaciji. Također ima antiapoptotično i proangiogeno djelovanje.(41) PC-1 smanjuje aktivnost mTOR signalnog puta formirajući kompleks s tuberinom koji blokira inaktivaciju mTOR-a.

Defekti PC-1 rezultiraju „upregulacijom“ navedenog puta. U skladu s time je i činjenica da je ekspresija mTOR-a povećana u epitelu koji oblaže ciste u PBJ.(33) Rapamicin, kao inhibitor ovog signalnog puta, usporava razvoj cista u bubregu i brzinu opadanja bubrežne funkcije na modelu PBJ u glodavaca.(42)

## 4 KLINIČKA SLIKA

Ozbiljnost jetrene bolesti kod PBJ jako varira. Pacijenti s istom genetskom mutacijom fenotipski variraju od normalne jetre sa samo par cista do onesposobljavajuće bolesti s ozbiljnom hepatomegalijom. Istraživanja u obiteljima pokazuju da je penetrantnost bolesti otprilike 80%, što znači da će 20% osoba s mutacijom imati ili blagu kliničku sliku ili se bolest kod njih uopće neće razviti.(7)(17)

Većina se pacijenata prezentira u tridesetim godinama s naglim i brzo rastućim opsegom abdomena. Točan početak bolesti nije jasan, ali se u većine pacijenata ciste u jetri mogu ultrazvučno dokazati godinama prije razvoja ikakvih simptoma. Razne presječne studije su identificirale rizične faktore i određene karakteristike pacijenata povezane s ozbiljnosti bolesti. Kohortna studija koja je pratila pacijenta s ADPB i očuvanom bubrežnom funkcijom pokazala je da prevalencija i veličina cista u jetri rastu s godinama. Tako će u četvrtom desetljeću života čak 94% pacijenata imati jednu ili više cista u jetri.(43)

Osim dobi, i spol je povezan s ozbiljnošću bolesti. U velikim kohortnim studijama koje prate simptomatske pacijente s PBJ čak 80% su žene.(44) Navedena razlika među spolovima može se objasniti razlikama u hormonskom statusu žena i muškaraca.

Nadalje, masivna je hepatomegalija kod pacijentica s ADPB češća u žena s prethodnim trudnoćama. Određene su studije pokazale da broj i veličina jetrenih cista ovisi o broju prethodnih trudnoća. Druge su studije ukazale na povezanost veličine jetre i estrogena. Uloga estrogena u PBJ proučena je u kontroliranoj kliničkoj studiji koja je obuhvaćala 19 žena u postmenopauzi s ADPB. Jednogodišnja terapija estrogenom dovela je do izoliranog rasta jetre, bez povećanja bubrega.(45) Dvije

nedavne velike retrospektivne studije nisu pronašle opisanu povezanost. Navedena nepodudarnost rezultata starijih i novih istraživanja može se objasniti činjenicom da se u posljednjem desetljeću doza estrogena u oralnim kontraceptivima drastično smanjila. Zbog svega se iznesenog savjetuje pacijentice s dijagnosticiranom PBJ da prekinu oralnu kontraceptivnu terapiju.(46)

#### 4.1 KLASIFIKACIJA BOLESTI

Kao što je prije navedeno, većina pacijenata s PBJ je godinama bez simptoma zbog toga što broj i veličina cista ne uzrokuju znatnu hepatomegaliju. Razvoj značajnijeg povećanja jetre prati pojava abdominalnih simptoma koji potaknu pacijenta da se javi doktoru i većinom obavi neku od slikovnih metoda dijagnostike. Nakon što se hepatomegalija otkrije nekom od metoda, kategorizira se kako bi se odredila ozbiljnost bolesti. Za grubu kategorizaciju može se koristiti Gigotova klasifikacija koja razvrstava pacijente obzirom na broj i veličinu cista te veličinu zahvaćenosti jetrenog parenhima (Tablica 2.).(47)

**Tablica 2.** Gigotova klasifikacija, modificirano prema Wong MY i sur., Expert Revi Gastroenterol Hepatol, 2017.

	Broj cista	Veličina cista	Zahvaćenost jetrenog parenhima
I	<10	Velike (>10cm)	<25%
II	brojne	Male, srednje	25-50%
III	brojne	Male, srednje	>75%

Volumen jetre je prognostički marker i krajnja točka kojom ocjenjujemo vrijednost novih terapijskih postupaka. Također se odlično podudara s težinom simptomatologije pacijenta i razinom kvalitete života.

Za mjerenje jetrenog volumena koriste se kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR), a izražava se kao ukupan volumen jetre prilagođen na

visinu pacijenta – htTLV (eng. height-adjusted total liver volume). Tako izražen, normalan volumen jetre iznosi otprilike 700-1000 ml/m.

Klasifikacija po Kimu dobro se podudara s jačinom simptoma i potrebom za liječenjem. Navedena klasifikacija razlikuje tri kategorije ozbiljnosti bolesti: blaga bolest (htTLV<1600 ml/m), umjerena bolest (htTLV 1600-3200 ml/m) i teška bolest (htTLV>3200 ml/m).(48)

#### 4.1.1 BLAGA BOLEST

Pacijenti s blagim oblikom bolesti rijetko razviju simptome ili komplikacije i u većini se slučajeva ne javljaju liječniku. Zbog toga je prevalencija bolesti nerijetko podcijenjena. Većina pacijenata neće ni saznati da imaju bolest, osim ako im se bolest ne otkrije slučajno nekom slikovnom metodom u sklopu obrade neke druge bolesti. Na CT-u su u jetri vidljive brojne ciste srednje veličine i veliki dijelovi nezahvaćenog jetrenog parenhima. Manjina se pacijenata koji pak razviju simptome žali na bol u leđima i slabinama. Ponekad je bol uzrokovana velikom dominantnom cistom koja rasteže jetrenu kapsulu.(48)

#### 4.1.2 UMJERENA BOLEST

Pacijenti s htTLV iznad 1600 ml/m imaju veći rizik za simptome uzrokovane kompresijom okolnih organa. Povećana jetra pritišće želudac, pluća i crijeva te uzrokuje simptome kao što su bol u trbuhu, slabinama ili leđima, rana sitost, mučnina, nadutost, gastroezofagealni refluks i dispneja. Navedeni simptomi značajno utječu na kvalitetu života pacijenata.(8)

#### 4.1.3 TEŠKA BOLEST

Tipično su pacijenti s teškim oblikom bolesti žene između trideset i pedeset godina starosti. Pritisak jetre na želudac uzrokuje ranu sitost, smanjen unos hrane i dovodi do gubitka na težini i sarkopenije. Desni jetreni režanj se proteže sve do zdjelice. Bez obzira na toliko povećanje volumena, funkcija jetre ostaje očuvana. Pritisak na jetrene vene uzrokuje opstrukciju odtoka venske krvi iz jetre. Navedeni



fenomen je prisutan u čak 92% pacijenata koji su operirali jetru ili bili transplantirani. Točan značaj opstrukcije nije siguran, ali se povezuje s pojavom postoperativnog ascitesa i zatajenja jetre. Histološki pregled otkriva fibrozu jetre u čak 56.8% pacijenata. Vidno povećan abdomen uzrokuje i psihološke smetnje, naročito mlađim ženama koje dolaze u neprijatne situacije jer veličina abdomena može aludirati na uznapredovalu trudnoću.(46)

## 4.2 KOMPLIKACIJE BOLESTI

Komplikacije koje se mogu razviti u sklopu PBJ dijele se u dvije skupine: intracistične komplikacije te komplikacije povezane s jetrenim volumenom.

### 4.2.1 INTRACISTIČNE KOMPLIKACIJE

#### 4.2.1.1 KRVARENJE

Krvarenje se u cisti najčešće se viđa kod velikih solitarnih cista, srednje veličine 11 cm. Manifestira se kao akutna bol u gornjem abdomenu ili slabinama. Znakovi istjecanja krvi iz ciste se redovito vide na ultrazvučnom nalazu kod pacijenata koji nisu imali prethodnih simptoma, što znači da krvarenje zna proći i asimptomatski i neprepoznato. Upravo zbog toga nije poznata točna incidencija. Rizični čimbenici koji dovode do ove komplikacije su visoki tlak u cisti, brzi rast ciste i direktna trauma.(49) Na ultrazvučnom prikazu se krvarenje vidi kao nehomogenost uzrokovana ugrušcima i fibrinskim nitima, a na CT-u pokazuje više Hounsfieldovih jedinica nego nekomplikirana cista.(50)(51) Često je problematično razlikovati benignu cistu s unutarnjim krvarenjem od bilijarnog cistadenoma ili cistadenokarcinoma zbog sličnog izgleda na ultrazvučnom prikazu. CT ili MR rješavaju dvojbu. U slučaju blagog simptomatskog krvarenja preporuča se isključivo konzervativna terapija, dok kod težih slučajeva u obzir dolaze enukleacija i laparoskopska ekscizija ciste.(49)

#### 4.2.1.2 INFEKCIJA CISTE

Infekcija jetrene ciste se prezentira kao kombinacija boli u gornjem desnom kvadrantu, slabosti i vrućice.(52) Bez liječenja postoji opasnost razvoja sepse i smrtnog ishoda. Nije pronađena poveznica između volumena jetre i pojave infekcije.(48) Zlatni standard dijagnoze je dokazivanje upalnih stanica i bakterija u aspiratu ciste. Ukoliko aspirat nije dostupan, upala se potvrđuje kliničkim i biokemijskim parametrima.(53) [18F] fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija (FDG-PET) otkriva nakupljanje fluorodeoksiglukoze u epitelu inficiranih cista. Koristi se za potvrđivanje dijagnoze te razlikovanje infekcije jetrenih od infekcija bubrežnih cista.(54) Procjenjuje se da je incidencija infekcija cista oko 1%.(55) Smatra se da do razvoja infekcije dolazi translokacijom bakterija iz crijeva. Kao uzročnici infekcije se najčešće izoliraju *E.coli* te *Klebsiella*, bilo iz aspirata ciste ili iz krvi.(56) Kao prva linija liječenja se koriste antibiotici, a ukoliko takvo liječenje zakaže treba razmotriti drenažu ciste.(53)

#### 4.2.1.3 RUPTURA CISTE

Ruptura je ciste iznimno rijetka komplikacija. Povezuje se s porastom volumena ciste do kojeg može doći zbog krvarenja, traume ili spontano. Porast volumena dovodi do smanjene stabilnosti zida ciste. Tipičan simptom rupture je jaka i nagla bol u abdomenu. Slikovne metode otkrivaju slobodnu tekućinu oko jetre, a ponekad i rezidualnu cistu u jetri. Bez ranog prepoznavanja i terapije ova komplikacija može biti fatalna. Liječenje se sastoji od perkutane drenaže nastalog ascitesa i rezidualne ciste ili se pristupa kirurškom zahvatu.(55)

#### 4.2.2 KOMPLIKACIJE POVEZANE S JETRENIM VOLUMENOM

Komplikacije nastale zbog pritiska uvećane jetre na okolne organe su rijetke, ali ozbiljne. Točna incidencija nije poznata. Pod povećanim rizikom za razvoj ovih komplikacija su pacijenti s umjerenom i teškom bolesti ( $htTLV > 1600$  ml/m) te žene općenito.(48) Opisane su komplikacije u vidu razvoja opstruktivne žutice, okluzije portalne vene, portalne hipertenzije, Budd-Chiarri-evog sindroma te pritiska na donju

šuplju venu s posljedičnim perifernim edemima i ascitesom. S obzirom da ne postoji konsenzus oko terapije navedenih komplikacija, preporuča se individualizirani pristup svakom pacijentu.(57)

**Tablica 3.** Simptomi i komplikacije policistične bolesti jetre, modificirano prema Wong MY i sur., Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017.

Simptomi kao rezultat povećanog volumena jetre	Komplikacije povezane s povećanim volumenom jetre	Intracistične komplikacije
Proširenje truba	Opstrukcija odtoka venske krvi jetre	Infekcija
Rana sitost	Sindrom donje šuplje vene	Torzija
Postprandijalna punoća	Kompresija portalne vene	Ruptura
Gastroezofagealni refluks	Kompresija žučnog voda	Krvarenje
Bol u leđima	Malnutricija	
Edem donjih udova		
Dispepsija		

## 5 DIJAGNOZA

Najčešće korištene slikovne metode za dijagnozu PBJ su UZV i CT. Jeftine su, široko dostupne te mogu prikazati jetru u više projekcija. Na UZV se ciste prikazuju kao dobro ograničene, okrugle anehogene lezije.(58)(59) MR je osjetljivija i specifičnija pretraga i posebno je korisna u preoperativnoj obradi te u određivanju proširenosti bolesti.(43)

Trenutno ne postoje univerzalni radiološki kriteriji za dijagnozu ADPBJ. Međutim, kod pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom ADPBJ, nalaz  $\geq 4$  ciste u jetri može biti dovoljan za dijagnozu.(60) Razlikovanje od ADPB ostaje izazov kod pacijenata bez pozitivne obiteljske anamneze zbog velikih fenotipskih preklapanja

dviju bolesti. Točnije, pacijenti s ADPBJ mogu imati incidentalne ciste u bubrezima, a pacijenti s ADPB policističnu jetru kao ekstrarenalnu manifestaciju bolesti.

U većine su pacijenata jetreni testovi uredni.(61) Međutim, uočeno je da su razine alkalne fosfataze (ALP), gama-glutamilttransferaze (GGT), aspartat aminotransferaze (AST) i ukupnog bilirubina povišene za 15-70% u većine pacijenata s uznapređovalom bolešću.(62) Bilirubin je rijetko povišen, ali u uznapređovaloj fazi bolesti može porasti zbog pritiska povećane jetre ili dominantne ciste na glavni žučovod i rezultirati žuticom. Karbohidratni antigen 19-9 (CA19-9) također može biti povišen jer ga proizvode epitelne stanice zida ciste. Povišenje je prisutno kod 45% pacijenata i ne znači prisutnost maligniteta.(63) Značajno povišenje CA 19-9 ukazuje na infekciju ciste. S prolaskom infekcije, vrijednosti se vraćaju u normalu.(64)

## 6 TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Većina pacijenata s PBJ neće trebati liječenje. Naprotiv, pacijenti kojima povećan volumen jetre izazove poremećaj funkcije organa te pacijenti s komplikacijama bolesti zahtijevaju liječenje. Cilj terapije je smanjenje ukupnog jetrenog volumena i posljedična abdominalna dekompresija.(65) Tablica 4. prikazuje nefarmakološke i farmakološke opcije liječenja.

**Tablica 4.** Nefarmakološke i farmakološke opcije liječenja policistične bolesti jetre, modificirano prema Wong MY i sur., Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017.

Nefarmakološke opcije	Farmakološke opcije
Aspiracije ciste i skleroterapija	Analozi somatostatina
Fenestracija ciste	mTOR inhibitori
Transkateterska arterijska embolizacija	Ursodeoksikolična kiselina
Segmentalna resekcija jetre	Antagonisti vazopresinskih V2-receptora
Transplantacija jetre	

## 6.1 NEFARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE

Perkutane opcije liječenja uključuju aspiraciju ciste i skleroterapiju, fenestraciju i transkatetersku arterijsku embolizaciju. Kirurške su opcije resekcija te transplantacija jetre. Nekoliko čimbenika treba uzeti u obzir prije poduzimanja bilo koje nefarmakološke intervencije: rasprostranjenost cista, lokaciju cista, udaljenost cista od žučnih vodova, portalne i jetrene vene te dostupnost jetrene transplantacije.(2)

### 6.1.1 ASPIRACIJA CISTE I SKLEROTERAPIJA

Aspiracija sa skleroterapijom uključuje aspiraciju ciste nakon koje slijedi injekcija sklerozirajućeg agensa koji uništi epitelni sloj i na taj način zaustavi proizvodnju tekućine. Glavna indikacija za ovu vrstu terapije je jedna velika dominantna cista koja uzrokuje simptome. Najčešće korišteno sklerozirajuće sredstvo je etanol.(66) Od komplikacija se najčešće javlja bol za vrijeme instilacije alkohola, vjerojatno kao posljedica peritonealne iritacije. Ciste u potpunosti nestanu u 22-55% slučajeva, međutim do recidiva dolazi u 80% slučajeva.(67) Većina pacijenata s PBJ ima više od jedne ciste pa nisu pogodni za ovaj oblik terapije.

### 6.1.2 FENESTRACIJA

Za razliku od aspiracije, fenestracija je pogodna za pacijente s brojnim, površno smještenim cistama. Preporuča se i u slučaju neuspjeha aspiracije sa skleroterapijom. Ova metoda dovodi do trenutnog olakšanja simptoma u 92% slučajeva, ali u 24% pacijenata dolazi do povratka cista. U slučaju recidiva potrebno je napraviti reoperaciju.(1) Komplikacije uključuju ascites, pleuralni izljev, krvarenje i istjecanje žuči.(68)

### 6.1.3 TRANSKATETERSKA ARTERIJSKA EMBOLIZACIJA

Transkateterskom arterijskom embolizacijom (TAE) se selektivno emboliziraju ogranci jetrene arterije koji opskrbljuju većinu cista koristeći polivinilne alkoholne čestice.(69) Neuspjeh je ove terapije i do 70%. Kod pacijenata s proširenom bolesti TAE je tehnički otežana.(70)

#### 6.1.4 RESEKCIJA JETRE

Resekcija jetre je rezervirana za pacijente s izraženom simptomatologijom, očuvanom jetrenom i bubrežnom funkcijom te minimalno dva sektora urednog jetrenog parenhima. Postoperativna terapija dugodjelujućim analogima somatostatina usporava rast preostalih cista i sprječava razvoj novih.(71) Proširenost resekcije ovisi o lokaciji cista, a može varirati od odstranjivanja jednog segmenta do proširene lobektomije. Olakšanje simptoma se postiže u 86% slučajeva, a do recidiva dolazi u jedne trećine pacijenata. Od komplikacija su najčešće ascites, pleuralni izljev, istjecanje žuči, krvarenje i razvoj priraslica.(1)

#### 6.1.5 TRANSPLANTACIJA JETRE

Transplantacija jetre je rezervirana za pacijente s jakim simptomima, okluzijom potralne ili jetrene vene te potpuno zahvaćenim parenhimom jetre.(68) S obzirom da je jetrena funkcija većinom održava, odstupa se od uobičajenog MELD (Model for Endstage Liver Disease) zbroja pri rangiranju pacijenata na listama čekanja.(72) Perioperativni morbiditet je 40-50%, a ukupni mortalitet 10-17%.(1) 91% pacijenata nakon transplantacije javlja znatno poboljšanje kvalitete života.(73)

### 6.2 FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE

Farmakološke intervencije imaju za cilj usporenje progresije bolesti i sprječavanje zatajenja jetre. Mehanizam se njihovog djelovanja temelji na otkriću molekularnih i signalnih poremećaja do kojih dolazi gubitkom funkcije PC-1/PC-2.(3) Lijekovi koji su za sada istraženi su: mTOR inhibitori, analozi somatostatina, antagonisti vazopresinskih V2-receptora te najnovije, ursodeoksikolična kiselina.

#### 6.2.1 ANALOZI SOMATOSTATINA

Istraživanje analoga somatostatina je dovelo do značajnog napretka u terapiji PBJ. Postoji pet tipova somatostatinskog receptora te svaki ima specifični afinitet za somatostatin, oktreotid, lanreotid i pasireotid. Navedeni lijekovi djeluju tako da smanjuju unutarstaničnu razinu cAMP-a što dovodi do smanjena lučenja tekućine i

usporenja proliferacije stanice. Također inhibiraju ekspresiju faktora rasta bitnih za cistogenezu.(37)

Nekoliko je randomiziranih kontroliranih pokusa pokazalo smanjenje ukupnog jetrenog volumena u skupinama koju su primale oktreotid(38) ili lanreotid(74), za razliku od skupine koja je dobivala placebo i u kojoj je došlo do porasta volumena. Učinak na volumen jetre je ovisan o dozi lijeka.(75) Prestanak terapije dugodjelujućim oktreotidom dovodi do ponovnog rasta jetre, iz čega proizlazi potreba kontinuirane primjene lijeka kako bi se održao željeni učinak. Pasireotid se pokazao kao učinkovitiji analog od oktreotida u smanjenju bubrežne i jetrene cistogeneze, a ima i znatno duže poluvrijeme eliminacije.(76) Upotreba lijekove ove skupine ima minimalne nuspojave u vidu abdominalnih grčeva i blagog proljeva s mekanom bljedom stolicom koji se povlače nakon smanjena doze lijeka.(74)(38) Najveće smanjenje ukutnog jetrenog volumena je zabilježeno u mladim žena. Točan mehanizam nije siguran, ali se povezuje s modificirajućem učinkom estrogena na unutarstaničnim signalnim putevima. Zbog tog je učinka ovaj oblik terapije usmjeren prvenstveno na žene.(77)

#### 6.2.2 mTOR INHIBITORI

mTOR inhibitori su skupina lijekova za koje se smatra da imaju imunosupresivni i antiproliferativni učinak. U animalnim studijama doveli su do smanjenja veličine bubrega i volumena cista te usporili progresiju bolesti.(78) Nažalost, kliničke studije nisu pokazale isti učinak. Opisane su ozbiljne nuspojave uz dugotrajnu primjenu, kao što su povećani riziku za infekciju i malignitet. Od ostalih nuspojava mogu se razviti dislipidemija, vaskularne tromboze i plućne bolesti. Sve u svemu, mTOR inhibitori nisu opravdali očekivanja i za sada se ne preporučuju u terapiji PBJ.(79)

#### 6.2.3 URSODEOKSIKOLIČNA KISELINA

Ursodeoksikolična kiselina je agonist kalcija koji inhibira hiperproliferaciju kolangiocita. Na štakorskom modelu PBJ dovela je po usporenja progresije bolesti, a ispitivanje učinka kod ljudi je u tijeku.(80)

#### 6.2.4 ANTAGONISTI VAZOPRESINSKIH V2-RECEPTORA

Vazopresinski V2-receptor (V2R) se nalazi u bubrežnom tubularnom epitelu, a njegova aktivacija uzrokuje porast razine cAMPA-a u stanici, pojačava sekreciju i proliferaciju stanice. Blokada V2R tolvaptanom na štakorskom modelu dovodi do pada razine cAMP-a, inhibicije rasta cista u bubregu i poboljšanja bubrežne funkcije. Potrebna su daljna istraživanja učinka kod ljudi. Obeshrabljuju činjenica da V2R nisu eksprimirani u kolangicitima, što znači da antagonisti V2R vjerojatno neće biti korisni u terapiji jetrenih cista.(81)

## 7 ZAKLJUČAK

Policistična bolest jetre je heterogena bolest s velikim varijacijama proširenosti i brzine razvoja cista. Dva su glavna fenotipa, izolirana autosomno dominantna policistična bolest jetre te policistična bolest jetre u sklopu autosomno dominantne policistične bolesti bubrega. Izolirana autosomno dominantna policistična bolest jetre nastaje kao rezultat mutacije PRKSH i Sec63 gena, a u sklopu autosomno dominantne policistične bolesti bubrega se razvija zbog mutacije PKD-1 i PKD-2. Izmijenjeni genski produkti mijenjaju signalne puteve u primarnim cilijama žučnih epitelnih stanica i dovode to sekrecije tekućine, proliferacije stanica i oblikovanja cista. Razumijevanje opisane molekularne podloge bolesti je ključno u određivanju meta novih potencijalnih lijekova. Iako većina pacijenata nikada ne razvije simptome bolesti, nekolicina ima tešku bolest koja uzrokuje znatan pad kvalitete života. Trenutna su glavna uporišta terapije za simptomatske pacijente radiološke i kirurške intervencije. Osim transplantacije jetre, ni jedna terapijska opcija ne dovodi do izlječenja. Štoviše, u visokom postotku slučajeva dolazi do povrata bolesti i potrebe za reoperacijama. Farmakološka terapija se sve više istražuje, među kojom se ističu analozi somatostatina s najviše dokaza o smanjenju ukupnog jetrenog volumena.



## 8 ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Anni Mrzljak, na stručnom vodstvu, neizmornoj pomoći i strpljenju tijekom izrade ovoga rada. Zatim se zahvaljujem svojim roditeljima, sestri i prijateljima koji su sa mnom proživljavali uspone i padove tijekom svih godina studiranja i bez čije podrške zasigurno ne bih dogurala do kraja. Neizmorno se zahvaljujem i kolegama i prijateljima koji su mi svojim savjetima i znanjem neizmorno olakšali tehničko opremanje ovoga rada.

## 9 LITERATURA

1. Drenth JPH, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease<sup>1</sup>. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):2223–30.
2. Wong MY, McCaughan GW, Strasser SI. An update on the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun 3;11(6):569–81.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1287–301.
4. Strazzabosco M, Fabris L. Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist. *J Hepatol*. 2012 May;56(5):1159–70.
5. Beaudry J-B, Cordi S, Demarez C, Lepreux S, Pierreux CE, Lemaigre FP. Proliferation-Independent Initiation of Biliary Cysts in Polycystic Liver Diseases. Yang W-X, editor. *PLoS One*. 2015 Jun 30;10(6):e0132295.
6. Drenth JPH, Chrispijn M, Bergmann C. Congenital fibrocystic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):573–84.
7. Cnossen WR, Drenth JPH. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 May 1;9:69.
8. Wijnands TFM, Neijenhuis MK, Kievit W, Nevens F, Hogan MC, Torres VE, et al. Evaluating health-related quality of life in patients with polycystic liver disease and determining the impact of symptoms and liver volume. *Liver Int*. 2014 Nov;34(10):1578–83.
9. Pei Y. Diagnostic Approach in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul 12;1(5):1108–14.
10. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2.

- European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* (London, England). 1999 Jan 9;353(9147):103–7.
11. Everson GT. Hepatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc.* 1990 Jul 1;65(7):1020–5.
  12. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76:149–68.
  13. Pirson Y. Extrarenal Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Mar;17(2):173–80.
  14. Kumar PJ (Parveen J, Clark ML. Kumar & Clark's clinical medicine. Available from: [https://books.google.hr/books/about/Kumar\\_and\\_Clark\\_s\\_Clinical\\_Medicine\\_E\\_Bo.html?id=YlqeDAAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.hr/books/about/Kumar_and_Clark_s_Clinical_Medicine_E_Bo.html?id=YlqeDAAAQBAJ&redir_esc=y)
  15. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Oct;8(10):1560–7.
  16. Davila S, Furu L, Gharavi AG, Tian X, Onoe T, Qian Q, et al. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet.* 2004 Jun 9;36(6):575–7.
  17. Waanders E, Venselaar H, te Morsche RHM, de Koning DB, Kamath PS, Torres VE, et al. Secondary and tertiary structure modeling reveals effects of novel mutations in polycystic liver disease genes PRKCSH and SEC63. *Clin Genet.* 2010 Jul;78(1):47–56.
  18. Waanders E, te Morsche RHM, de Man RA, Jansen JBMJ, Drenth JPH. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease. *Hum Mutat.* 2006 Aug;27(8):830–830.
  19. Janssen MJ, Waanders E, te Morsche RHM, Xing R, Dijkman HBPM, Woudenberg J, et al. Secondary, Somatic Mutations Might Promote Cyst Formation in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease.

Gastroenterology. 2011 Dec;141(6):2056–2063.e2.

20. Watnick TJ, Torres VE, Gandolph MA, Qian F, Onuchic LF, Klinger KW, et al. Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Cell*. 1998 Aug;2(2):247–51.
21. Perrone RD, Grubman SA, Murray SL, Lee DW, Alper SL, Jefferson DM. Autosomal dominant polycystic kidney disease decreases anion exchanger activity. *Am J Physiol Physiol*. 1997 May;272(5):C1748–56.
22. Perrone RD, Grubman SA, Rogers LC, Lee DW, Moy E, Murray SL, et al. Continuous epithelial cell lines from ADPKD liver cysts exhibit characteristics of intrahepatic biliary epithelium. *Am J Physiol Liver Physiol*. 1995 Sep;269(3):G335–45.
23. Roskams T, Desmet V. Embryology of Extra- and Intrahepatic Bile Ducts, the Ductal plate. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol*. 2008 Jun;291(6):628–35.
24. Raynaud P, Carpentier R, Antoniou A, Lemaigre FP. Biliary differentiation and bile duct morphogenesis in development and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Feb;43(2):245–56.
25. Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):1565–77.
26. Ramos A, Torres VE, Holley KE, Offord KP, Rakela J, Ludwig J. The liver in autosomal dominant polycystic kidney disease. Implications for pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 1990 Feb;114(2):180–4.
27. Qian Q, Li A, King BF, Kamath PS, Lager DJ, Huston J, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):164–71.
28. Nichols MT, Gidey E, Matzakos T, Dahl R, Stiegmann G, Shah RJ, et al. Secretion of cytokines and growth factors into autosomal dominant polycystic kidney disease liver cyst fluid. *Hepatology*. 2004 Oct;40(4):836–46.

29. Wheatley DN. Primary Cilia in Normal and Pathological Tissues. *Pathobiology*. 1995;63(4):222–38.
30. Ong AC, Wheatley DN. Polycystic kidney disease—the ciliary connection. *Lancet*. 2003 Mar 1;361(9359):774–6.
31. Davenport JR, Yoder BK. An incredible decade for the primary cilium: a look at a once-forgotten organelle. *Am J Physiol Physiol*. 2005 Dec;289(6):F1159–69.
32. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, Belibi FA, Cowley BD, Pelling JC, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int*. 2003 Jun;63(6):1983–94.
33. Qian Q, Du H, King BF, Kumar S, Dean PG, Cosio FG, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;19(3):631–8.
34. Masyuk T, Masyuk A, LaRusso N. Cholangiociliopathies: genetics, molecular mechanisms and potential therapies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 May;25(3):265–71.
35. Alvaro D, Gigliozzi A, Attili AF. Regulation and deregulation of cholangiocyte proliferation. *J Hepatol*. 2000 Aug;33(2):333–40.
36. Marinelli RA, Tietz PS, LaRusso NF. Regulated vesicle trafficking of membrane transporters in hepatic epithelia. *J Hepatol*. 2005 Apr 1;42(4):592–603.
37. Masyuk T V., Masyuk AI, Torres VE, Harris PC, Larusso NF. Octreotide Inhibits Hepatic Cystogenesis in a Rodent Model of Polycystic Liver Disease by Reducing Cholangiocyte Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate. *Gastroenterology*. 2007 Mar 1;132(3):1104–16.
38. Hogan MC, Masyuk T V., Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun 1;21(6):1052–61.

39. Murray SL, Grubman SA, Perrone RD, Rojkind M, Moy E, Lee DW, et al. Matrix metalloproteinase activity in human intrahepatic biliary epithelial cell lines from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Connect Tissue Res.* 1996;33(4):249–56.
40. Amura CR, Brodsky KS, Groff R, Gattone VH, Voelkel NF, Doctor RB. VEGF receptor inhibition blocks liver cyst growth in *pkd2*(WS25/Δ) mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293:419–28.
41. Spirli C, Okolicsanyi S, Fiorotto R, Fabris L, Cadamuro M, Lecchi S, et al. Mammalian target of rapamycin regulates vascular endothelial growth factor-dependent liver cyst growth in polycystin-2-defective mice. *Hepatology.* 2010 May;51(5):1778–88.
42. Novalic Z, van der Wal AM, Leonhard WN, Koehl G, Breuning MH, Geissler EK, et al. Dose-dependent effects of sirolimus on mTOR signaling and polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012 May;23(5):842–53.
43. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, et al. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Hepatic Cysts in Early Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2005 Nov 9;1(1):64–9.
44. Van Keimpema L, De Koning DB, Van Hoek B, Van Den Berg AP, Van Oijen MGH, De Man RA, et al. Patients with isolated polycystic liver disease referred to liver centres: clinical characterization of 137 cases. *Liver Int.* 2011 Jan 1;31(1):92–8.
45. Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, Bronner T, Showalter R, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology.* 1997 Nov 1;26(5):1282–6.
46. van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, Banales JM, Drenth JPH. Clinical management of polycystic liver disease. *J Hepatol.* 2017 Nov 24;68(4):827–37.

47. Gigot JF, Jadoul P, Que F, Van Beers BE, Etienne J, Horsmans Y, et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? *Ann Surg.* 1997 Mar;225(3):286–94.
48. Kim H, Park HC, Ryu H, Kim K, Kim HS, Oh K-H, et al. Clinical Correlates of Mass Effect in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Valenti G, editor. *PLoS One.* 2015 Dec 7;10(12):e0144526.
49. Fong ZV, Wolf AM, Doria C, Berger AC, Rosato EL, Palazzo F. Hemorrhagic Hepatic Cyst: Report of a Case and Review of the Literature with Emphasis on Clinical Approach and Management. *J Gastrointest Surg.* 2012 Sep 12;16(9):1782–9.
50. Tonolini M, Rigioli F, Bianco R. Symptomatic and complicated nonhereditary developmental liver cysts: cross-sectional imaging findings. *Emerg Radiol.* 2014 Jun 19;21(3):301–8.
51. Murphy BJ, Casillas J, Ros PR, Morillo G, Albores-Saavedra J, Rolfes DB. The CT appearance of cystic masses of the liver. *Radiographics.* 1989 Mar 1;9(2):307–22.
52. Gevers TJG, Drenth JPH. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb 8;10(2):101–8.
53. Lantinga MA, Drenth JPH, Gevers TJG. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 May 1;30(5):744–51.
54. Lantinga MA, Sévaux RGL de, Drenth JPH. 18F-FDG PET/CT during diagnosis and follow-up of recurrent hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2015 Jul 1;84 (2015)(7):61–4.
55. Marion Y, Brevart C, Plard L, Chiche L. Hemorrhagic liver cyst rupture: An unusual life-threatening complication of hepatic cyst and literature review. 2013 Mar;12(2):336–9.
56. Suwabe T, Araoka H, Ubara Y, Kikuchi K, Hazue R, Mise K, et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative

- microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul 8;34(7):1369–79.
57. Macutkiewicz C, Plastow R, Chrispijn M, Filobbos R, Ammori BA, Sherlock DJ, et al. Complications arising in simple and polycystic liver cysts. *World J Hepatol*. 2012 Dec 27;4(12):406–11.
  58. Nicolau C, Torra R, Bianchi L, Vilana R, Gilabert R, Darnell A, et al. Abdominal sonographic study of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Ultrasound*.;28(6):277–82.
  59. Levine E, Cook L, Grantham J. Liver cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study. *Am J Roentgenol*. 1985 Aug;145(2):229–33.
  60. Qian Q. Isolated Polycystic Liver Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Mar;17(2):181–9.
  61. Everson GT, Scherzinger A, Berger-Leff N, Reichen J, Lezotte D, Manco-Johnson M, et al. Polycystic liver disease: quantitation of parenchymal and cyst volumes from computed tomography images and clinical correlates of hepatic cysts. *Hepatology*.;8(6):1627–34.
  62. Arnold HL, Harrison SA. New Advances in Evaluation and Management of Patients with Polycystic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov;100(11):2569–82.
  63. Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, van Oijen MGH, Aerts R, Sweep FCGJ, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease. *Liver Int*. 2009 Oct 1;29(9):1389–95.
  64. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyst O, Hassoun Z. Carbohydrate Antigen 19-9 as a Diagnostic Marker for Hepatic Cyst Infection in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2010 May;55(5):916–22.
  65. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J*



Gastroenterol. 2013 Sep 21;19(35):5775–86.

66. Bean W, Rodan B. Hepatic cysts: treatment with alcohol. *Am J Roentgenol*. 1985 Feb;144(2):237–41.
67. Tikkakoski T, Mäkelä JT, Leinonen S, Päivänsalo M, Merikanto J, Karttunen A, et al. Treatment of symptomatic congenital hepatic cysts with single-session percutaneous drainage and ethanol sclerosis: technique and outcome. *J Vasc Interv Radiol*.;7(2):235–9.
68. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic Liver Disease. *Ann Surg*. 2009 Jul;250(1):112–8.
69. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, et al. Percutaneous Transcatheter Hepatic Artery Embolization for Liver Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jun;49(6):744–52.
70. Yang J, Ryu H, Han M, Kim H, Hwang Y-H, Chung JW, et al. Comparison of volume-reductive therapies for massive polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatol Res*. 2016 Feb 1;46(2):183–91.
71. Tseng J, Orloff SL. Management of Symptomatic Polycystic Liver Disease With Hepatic Resection. *JAMA Surg*. 2015 Jan 1;150(1):81.
72. Arrazola L, Moonka D, Gish RG, Everson GT. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for polycystic liver disease. *Liver Transplant*. 2006 Dec 1;12(S3):S110–1.
73. Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, Nashan B, Terkamp C, Becker T, et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver Transplant*. 2006 Aug;12(8):1268–77.
74. van Keimpema L, Nevens F, Vanslambrouck R, van Oijen MGH, Hoffmann AL, Dekker HM, et al. Lanreotide Reduces the Volume of Polycystic Liver: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1661–1668.e2.

75. Temmerman F, Vanslembrouck R, Coudyzer W, Bammens B, Laleman W, Cassiman D, et al. The reduction in liver volume in polycystic liver disease with lanreotide is dose dependent and is most pronounced in patients with the highest liver volume. *J Hepatol*. 2012 Apr 1;56:S547.
76. Masyuk T V., Radtke BN, Stroope AJ, Banales JM, Gradilone SA, Huang B, et al. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):409–21.
77. Gevers TJG, Inthout J, Caroli A, Ruggerenti P, Hogan MC, Torres VE, et al. Young Women With Polycystic Liver Disease Respond Best to Somatostatin Analogues: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):357–365.e2.
78. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin Markedly Slows Disease Progression in a Rat Model of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec 1;16(1):46–51.
79. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):830–40.
80. D'Agnolo HMA, Kievit W, Takkenberg RB, Riaño I, Bujanda L, Neijenhuis MK, et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):601–7.
81. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2407–18.

## 10 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.7.1993. god. u Splitu. Od rođenja živim u Kaštel Sućurcu gdje sam i pohađala Osnovnu školu „Knez Mislav“. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam u Prvoj gimnaziji u Splitu, jezičnog usmjerenja. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. god. i od tada redovno položila sve studijske godine. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.